rów". Praca wykonana pod kierunkiem **dr inż. Katarzyny Ząbek** w Katedrze Hodowli Owiec i Kóz Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

***III nagroda* – mgr Katarzyna Klekotko** za pracę pt. „Analiza wybranych cech jakościowych jaj gotowanych w zależności od metody pakowania i czasu chłodniczego przechowywania". Praca wykonana pod kierunkiem **dr inż. Iwony Chwastowskiej-Siwieckiej** w Katedrze Towaroznawstwa i Przetwórstwa Surowców Zwierzęcych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Nagrody dla laureatów Konkursu ufundowali:

- Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego
- Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie
- Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu
- POLMASS S.A. w Bydgoszczy
- Instytut Zootechniki PIB w Krakowie
- Polska Federacja Hodowców Bydła i Producentów Mleka
- Polski Związek Hodowców Koni
- Zakład Doświadczalny IZ-PIB Grodziec Śląski Sp. z o.o.
- Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu
- Ośrodek Hodowli Zarodowej Dębołęka Sp. z o.o.
- Polski Związek Hodowców i Producentów Bydła Mięsnego
- Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie
- Wydział Bioinżynierii Zwierząt Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
- Hodowla Zwierząt Zarodowych Osowa Sień Sp. z o.o.
- Zakład Doświadczalny IZ-PIB w Kołudzie Wielkiej

Jak polimorfizmy DNA w sekwencjach intronowych wpływają na fenotyp?

Izabela Szczerbal, Dariusz Mróz, Marek Świtoński

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

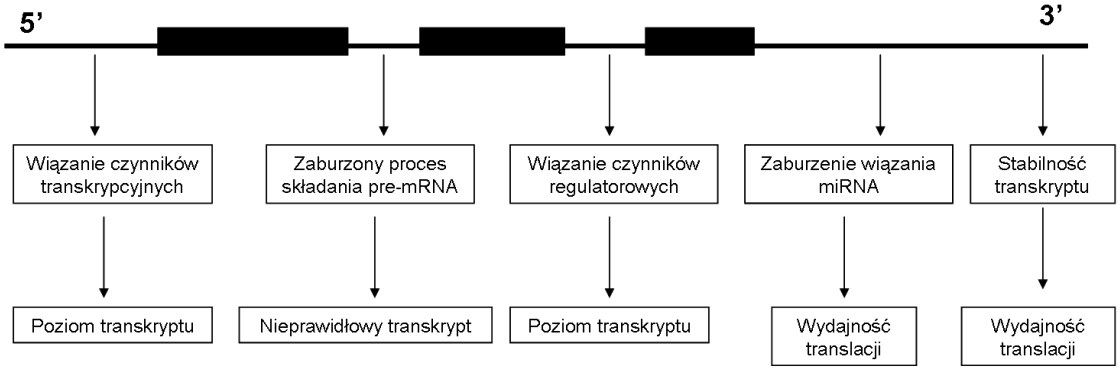
Od wielu lat badania z zakresu genetyki molekularnej zwierząt domowych skupione były na poszukiwaniu polimorfizmów w sekwencjach genów ważnych z hodowlanego punktu wiedzenia [13]. Większość zidentyfikowanych polimorfizmów miała charakter zmian jednonukleotydowych (SNP – *single nucleotide polymorphism*). Innymi obserwowanymi polimorfizmami były delecje i insercje pojedynczych nukleotydów oraz zmiany dotyczące zmienności liczby kopii długich sekwencji DNA (CNV – *copy number variation*). Obecność milionów polimorficznych miejsc w genomie wykorzystano do stworzenia narzędzia badawczego jakim jest mikromacierz SNP, która pozwala na określenie kilkuset tysięcy miejsc polimorficznych w trakcie jednego eksperymentu. Mikromacierze SNP użyte w badaniach dużych populacji (grupa badawcza *versus* grupa kontrolna) opisywane są jako GWAS (*genome-wide association studies*). Dzięki takiemu podejściu metodycznemu udało się wskazać, że polimorfizmy określonych genów wykazują związek z badaną cechą. Jeżeli zidentyfikowany polimorfizm położony jest w części kodującej genu może wpływać na powstanie funkcjonalnego produktu białkowego, natomiast polimorfizmy w sekwencjach regulatorowych 5'- i 3'- flankujących oraz intronowych mogą mieć różnorodny charakter (rys. 1).

W przypadku polimorfizmu w intronach najczęściej wskazuje się na możliwość zaburzenia procesu składania mRNA (ang. *splicing*), co może powodować powstanie nieprawidłowego transkryptu. Składanie mRNA jest skomplikowanym procesem, w który zaangażowanych jest wiele czynników *cis* i *trans*. Czynniki *cis* to charakterystyczne, konserwatywne elementy sekwencji intronów – miejsce 5' donorowe (AG/**GU**RAGU) i 3' akceptorowe (Y**AG**/RNNN), miejsce rozgałęzienia (YNYUR**A**C) oraz trakt polipirymidynowy (gdzie R oznacza purynę, a Y – pirymidynę). Natomiast czynniki *trans* to różnorodne kompleksy białkowe i RNA (snRNP, czynniki splicingowe) odpowiedzialne za rozpoznanie intronów oraz katalizę i regulację reakcji składania mRNA. Wystąpienie mutacji w miejscach kluczowych dla przebiegu procesu składania mRNA będzie skutkowało: (1) pominięciem eksonu, (2) powstaniem nowej granicy ekson/intron, (3) powstaniem nowego eksonu w wyniku zmian w miejscach donora/akceptora. Szacuje się, że ok. 10% patogennych mutacji w genomie człowieka to tzw. mutacje w miejscach splicingowych (ang. *splicing mutations*) [8]. Wśród nich najczęstsze to mutacje w miejscach donorowych (5') i akceptorowych (3'), natomiast mutacje w miejscach rozgałęzienia czy trakcie polipirymidonowym były rzadko opisywane.

Również u zwierząt opisano szereg mutacji w sekwencjach intronowych. Przykładem może być jedna ze znanych mutacji w genie *KIT* u świni. Substytucja G>A pierwszego nukleotydu w intronie 17 tego genu powoduje wycięcie eksonu 17 podczas obróbki potranskrypcyjnej [10]. Mutacja ta w powiązaniu z duplikacjami w genie *KIT* odpowiada za białe umaszczenie (*dominant white*) świń [6]. Podobny mechanizm opisano w odniesieniu do dziedziczenia białego umaszczenia u lisów polarnych [15]. Polimorfizm (G>T) w intronie 12 genu *KIT* powoduje powstanie transkryptu pozbawionego eksonu 12 i odpowiada za powstanie białego dominującego umaszczenia u tych zwierząt.

W intronach mogą znajdować się sekwencje rozpoznawalne przez czynniki regulatorowe, których wiązanie będzie wpływało na poziom transkryptu. Przykładem jest SNP w intronie 3 genu *IGF2* świni, który znosi wiązanie dla czynnika represorowego ZBED6 i powoduje 3-krotny wzrost ekspresji genu *IGF2* w mięśniach szkieletowych. Mutacja ta ma duży wpływ na umięśnienie i otłuszczenie świń [9].

Pozostaje jednak wiele polimorfizmów w intronach, dla których nie udało się



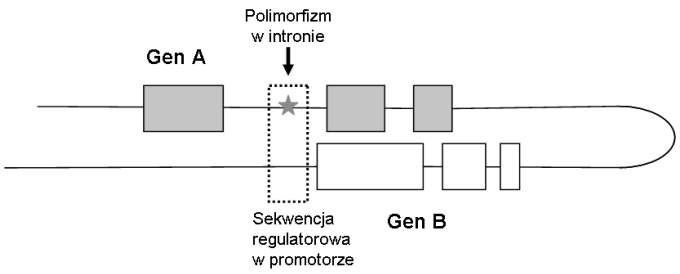
Rys. 1. Możliwe mechanizmy oddziaływania polimorfizmów w regionach 5' i 3' regulatorowych oraz intronach na ekspresję genu

jednoznacznie udowodnić ich wpływu na funkcjonalność genu. Może to wynikać stąd, że do tej pory badania skupiały się na określaniu wpływu zidentyfikowanego polimorfizmu na ekspresję genu, w którym się on znajdował. Najnowsze badania pokazują, że polimorfizmy obecne w intronie jednego genu mogą wpływać na ekspresję innych genów, które są położne względem nich w dużej odległości (mln pz).

Do badania interakcji między odległymi fragmentami genomu w komórce wykorzystywana jest metoda 3C (*Chromosome Conformation Capture*) [1]. W metodzie tej najpierw dokonuje się usieciowania (ang. *cross-linking*), czyli utrwalania chromatyny za pomocą formaldehydu, w celu wytworzenia połączeń między DNA i białkami. Następnie DNA trawi się enzymem restrykcyjnym i poddaje się tak uzyskane fragmenty ponownemu łączeniu przy pomocy enzymu ligazy (proces nazywany ligacją), przy niskiej koncentracji DNA, aby w pierwszej kolejności ligacji podlegały powiązane ze sobą fragmenty DNA, a nie fragmenty przypadkowe. Kolejnym etapem jest odwrócenie procesu usieciowania (ang. *reverse cross-linking*). Uzyskane w ten sposób fragmenty DNA określane są mianem biblioteki 3C, którą następnie poddaje się analizie za pomocą technik PCR. Stosuje się startery specyficzne do miejsca ligacji do półilościowej oceny badanych fragmentów. Do bardziej precyzyjnej, ilościowej oceny częstości ligacji wykorzystuje się technikę Real-time PCR z sondami TaqMan. Metoda 3C wykonywana jest zwykle w przypadku analizy pojedynczych interakcji w układzie *cis* (*loci* położone w tym samym chromosomie) lub *trans* (*loci* położone w różnych chromosomach). W wielkoskalowych analizach, kiedy badane są interakcje między setkami czy tysiącami sekwencji DNA, wykorzystywane są rozwinięcia podstawowej techniki 3C, takie jak 4C i 5C [2].

Powyżej opisane podejście metodyczne zostało wykorzystane do analizy powiązań genu *FTO* z innymi elementami genomu. Gen *FTO* (ang. *fat mass and obesity associated*) uznawany jest za jeden z najważniejszych genów, którego polimorfizmy wiązane są z predyspozycją ludzi do otyłości. Gen ten odkryto w 2007 roku, przeprowadzając badania asocjacyjne całego genomu ludzkiego (GWAS) w celu identyfikacji genów związanych z podatnością na cukrzycę typu 2 [5]. Po szczegółowej analizie okazało się, że polimorfizmy typu SNP w pierwszym intronie tego genu są tak naprawdę powiązane ze wskaźnikiem masy ciała – BMI, a zwiększona masa ciała jest oczywiście czynnikiem ryzyka zachorowalności na cukrzycę typu 2. Kolejne badania przeprowadzone na różnych populacjach i grupach wiekowych potwierdziły związek pomiędzy wariantami genu *FTO* a zwiększoną masą ciała. Produktem genu *FTO* jest enzym demetylaza kwasów nukleinowych. Badania przeprowadzone na modelach mysich z zaburzoną ekspresją *FTO* sugerowały, że gen ten odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu. Jednakże bardzo zastanawiające było to, że nie udało się jednoznacznie udowodnić wpływu badanych wariantów na poziom ekspresji genu *FTO*.

Najnowsze badania Smemo i wsp. [11] dowodzą, że powiązanie między genem *FTO* a otyłością nie jest bezpośrednie, zaangażowany w ten mechanizm jest bowiem jeszcze inny gen – *IRX3*, który koduje czynnik transkrypcyjny zaangażowany w wiele procesów rozwojowych. Chociaż gen ten jest oddalony od genu *FTO* o ok. 500 tysięcy par zasad, to jednak dochodzi do fizycznego kontaktu między tymi odległymi *loci*. Okazuje się, że regiony zawierające polimorfizmy typu SNP w intronie 1 genu *FTO* pełnią funkcje regulatorowe – są wzmacniaczami dla genu *IRX3* i wpływają na jego ekspresję, co schematycznie pokazano na rysunku 2. Autorzy pracy, wykorzystując opisaną powyżej technikę 3C, badali odległe interakcje pomiędzy promotorem genu *IRX3* a sekwencją intronową genu *FTO*, która jest wzmacniaczem (ang. *enhancer*) dla tego pierwszego. Badania przeprowadzono na zarodkach myszy i modelowego gatunku ryby – danio pręgowane (*Danio rerio*), dojrzałych mózgach myszy oraz różnych liniach komórkowych człowieka, i wszędzie zaobserwowano interakcje między badanymi sekwencjami, co wskazuje ewolucyjnie konserwatywny mechanizm. Analizując poziom ekspresji w tkance mózgowej człowieka wykazano, że polimorfizmy typu SNP powiązane z otyłością w genie *FTO* są bezpośrednio związane ze zmianami ekspresji genu *IRX3*, a nie mają wpływu na ekspresję genu *FTO*.



Rys. 2. Wpływ polimorfizmu w intronie genu A na ekspresję genu B, poprzez interakcję z sekwencją promotorową genu B

Bezpośrednim potwierdzeniem roli genu *IRX3* w regulacji masy ciała były eksperymenty na nokautowanych myszach, u których inaktywowano gen *Irx3.* U badanych osobników zaobserwowano spadek masy ciała o 25-30% w porównaniu z osobnikami kontrolnymi. Różnica ta stała się wyraźniejsza, gdy osobniki zostały poddane diecie bogatej w tłuszcze. Masa ciała myszy z inaktywowanym genem *Irx3* nie uległa znaczącym zmianom, podczas gdy u osobników kontrolnych wzrosła o 63%. Co więcej, osobniki bez aktywnego genu *Irx3* charakteryzowały się niższym udziałem tkanki tłuszczowej w całkowitej masie ciała, nie wykazywały objawów nietolerancji na glukozę i oporności na insulinę spowodowanych dietą wysokotłuszczową i starzeniem.

Opisany powyżej mechanizm, w którym w wyniku obecności wariantów polimorficznych w pierwszym intronie genu *FTO* dochodzi do zakłócenia funkcjonowania wzmacniacza genu *IRX3* jest przykładem, jak polimorfizmy w niekodujących sekwencjach genu (introny) mogą wpływać na zmienność fenotypową. Nie jest to jednak odosobniony przypadek, u ludzi opisano bowiem co najmniej kilka przypadków, kiedy czynnik regulatorowy położony w sekwencji niekodującej jednego genu wpływa na ekspresję innego genu. Wykazano m.in., że wzmacniacz położony w genie *LMBR1* bierze udział w regulacji oddalonego o ok. 1 Mpz genu *SHH* i mutacje w sekwencji wzmacniacza powodują wady wrodzone kończyn w wyniku zaburzonej ekspresji genu *SHH* [7]. Natomiast wzmacniacz w intronie genu *HERC2* wpływa na ekspresję sąsiadującego genu *OCA2* i wpływa na pigmetację skóry, oczu i włosów [14]. U zwierząt domowych nie opisano dotąd podobnych mechanizmów, co przede wszystkim związane jest z mało powszechnym stosowaniem metod badawczych służących analizie interakcji między odległymi fragmentami genomu. Odkrycie roli genu *IRX3* w rozwoju otyłości wskazuje na zasadność objęcia analizą tego genu również u zwierząt – szczególnie u świń, które od lat stanowią cenny obiekt badawczy do analizy procesów odkładania tkanki tłuszczowej. Badania przeprowadzone na różnych populacjach świń wykazały związek pomiędzy polimorfizmami genu *FTO* a odkładaniem tkanki tłuszczowej i innymi cechami związanymi z otłuszczeniem [3, 4, 12]. Czy zatem gen *IRX3* będzie nowym genem kandydującym dla cechy otłuszczenia świń?

Literatura: 1. Dekker J., 2006 – Nat. Methods 3, 17-21. **2. Dekker J., Marti-Renom M.A., Mirny L.A.**, 2013 – Nat. Rev. Genet. 14, 390-403. **3. Fan B., Du Z.Q., Rothschild M.F.**, 2009 – Anim. Biotechnol. 20, 58-70. **4. Fontanesi L., Scotti E., Buttazzoni L., Dall'Olio S., Bagnato A., Lo Fiego D.P., Davoli R., Russo V.,** 2010 – Mol. Biol. Rep. 37, 461-466. **5. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M.R., Sovio U., Bennett A.J., Melzer D., Ferrucci L., Loos R.J., Barroso I., Wareham N.J., Karpe F., Owen K.R., Cardon L.R., Walker M., Hitman G.A., Palmer C.N., Doney A.S., Morris A.D., Smith G.D., Hattersley A.T., McCarthy M.I.**, 2007 – Science 316, 889-894. **6. Giuffra E., Törnsten A., Marklund S., Bongcam-Rudloff E., Chardon P., Kijas J.M., Anderson S.I., Archibald A.L., Andersson L.,** 2002 – Mamm. Genome 13, 569-577. **7. Lettice L.A., Heaney S.J., Purdie L.A., Li L., de**

Beer P., Oostra B.A., Goode D., Elgar G., Hill R.E., de Graaff E., 2003 – Hum. Mol. Genet. 12, 1725-1735. **8. Lewandowska M.A.,** 2013 – Int. J. Clin. Exp. Pathol. 6, 2675-2682. **9. Markljung E., Jiang L., Jaffe J.D., Mikkelsen T.S., Wallerman O., Larhammar M., Zhang X., Wang L., Saenz-Vash V., Gnirke A., Lindroth A.M., Barrés R., Yan J., Strömberg S., De S., Pontén F., Lander E.S., Carr S.A., Zierath J.R., Kullander K., Wadelius C.,Lindblad-Toh K., Andersson G., Hjälm G., Andersson L.**, 2009 – PLoS Biol. 7, e1000256. **10. Marklund S., Kijas J., Rodriguez--Martinez H., Rönnstrand L., Funa K., Moller M., Lange D., Edfors-Lilja I., Andersson L.**, 1998 – Genome Res. 8, 826-833. **11. Smemo S., Tena J.J., Kim K.H., Gamazon E.R., Sakabe N.J., Gómez-Marín C., Aneas I., Credidio F.L., Sobreira D.R., Wasserman N.F., Lee J.H., Puviindran V., Tam D., Shen M., Son J.E., Vakili N.A., Sung H.K., Naranjo S., Acemel R.D., Manzanares M., Nagy A., Cox N.J., Hui C.C., Gomez-Skarmeta J.L., Nóbrega M.A.**, 2014 – Nature 507, 371-375. **12. Szydlowski M., Salamon S., Grzes M., Switonski M.**, 2011 – Livestock Science 150, 397--400. **13. Świtoński M.,** 2008 – Nauka 1, 27-43. **14. Visser M., Kayser M., Palstra R.J.**, 2012 – Genome Res. 22, 446-455. **15. Yan S.Q., Hou J.N., Bai C.Y., Jiang Y., Zhang X.J., Ren H.L., Sun B.X., Zhao Z.H., Sun J.H.**, 2014 – Anim. Genet. 45, 293-296.

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu u zwierząt – syndrom IUGR

Anna Rekiel, Barbara Królewska

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Syndrom IUGR (intra uterine growth retardation) oznacza wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu albo osłabiony wzrost i rozwój płodów lub ich organów w trakcie ciąży u ssaków. Ze względu na łatwość pomiaru, masa płodów lub masa urodzeniowa jest używana jako kryterium wykrywania IUGR. Syndrom znany od blisko pół wieku występuje samoistnie lub jest wywoływany czynnikami środowiskowymi.

IUGR występuje u bydła, owiec, kóz, koni oraz świń, a także psów, myszy, szczurów [55]. Stanowi duży problem w hodowli zwierząt. W ostatnim półwieczu intensywność badań w zakresie wymagań odżywczych ssaków się zwiększyła, wciąż jednak wiedza na temat wpływu żywienia na mechanizmy regulacji wzrostu płodów jest niepełna [37, 39, 61]. Okazało się, że czynników warunkujących i sprzyjających wystąpieniu syndromu jest wiele: genetyczne, epigenetyczne, dojrzałość matczyna i środowisko. Wpływają one na wielkość i funkcjonowanie łożyska, maciczno--łożyskowy transfer składników odżywczych i tlenu od matki do płodu, dostępność składników odżywczych dla płodu, układ wewnątrzwydzielniczy i szlaki metaboliczne u płodów. To od nich zależy wzrost i rozwój płodów, polegający na zwiększeniu liczby i rozmiaru komórek lub tkanek oraz zmianie ich struktury i funkcji [62]. Oprócz genetycznego wkładu rodziców, na wzrost i rozwój płodu wpływa: odżywianie matki (niskie lub wysokie spożycie paszy, substancje toksyczne w paszy), zaburzenia wchłaniania jelitowego matki, niewystarczająca wartość płynów – owodniowego i omoczniowego oraz czynniki środowiska zewnętrznego, temperatura, stres. Znaczenie mają też zaburzenia u matki lub u płodów o charakterze metabolicznym i homeostatycznym, jak też niewydolność lub dysfunkcja śluzówki macicy lub łożyska [36, 46]. Efekt stresujących warunków w łonie matki zależy od ich charakteru, nasilenia, etapu ciąży i czasu trwania. Niewystarczająca pojemność macicy i nieodpowiednie w stosunku do potrzeb odżywianie matki są dwoma głównymi czynnikami, które mogą pogorszyć stan płodu.

Pojemność macicy a IUGR

Bazer i wsp. [4] definiują pojemność macicy w aspekcie fizjologicznych i biochemicznych ograniczeń nałożonych na wzrost i rozwój płodu przez macicę. Badania związane z pojemnością macicy obejmują jej niewydolność wywołaną doświadczalnie, spowodowaną zwiększeniem produkcji oraz naturalną, samoistną niewydolność macicy.

Niewydolność macicy wywołana doświadczalnie. Chociaż genom płodu odgrywa ważną rolę w potencjale wzrostu w okresie życia płodowego, to coraz więcej dowodów wskazuje na to, że środowisko wewnątrzmaciczne jest ważnym wyznacznikiem wzrostu płodu [59]. Kiedy zarodek od większej genetycznie matki, np. krowy, maciorki, klaczy, przeniesiono do biorczyni z niższą wydolnością, wyrażoną mniejszą pojemnością i masą macicy, dochodziło do IUGR [2]. Po przeniesieniu zarodka od mniejszej genetycznie matki, mającej jednocześnie mniejszą pojemność macicy, do biorczyni o macicy bardziej pojemnej, uzyskiwano zwiększenie wzrostu płodu [2, 14]. Przy takiej manipulacji stwierdzono jednak zaburzenia układu sercowo-naczyniowego [18].

Niewydolność macicy spowodowana zwiększeniem produkcji. Zmiany technologii reprodukcyjnych u bydła, w tym embriotransfer, hormonalnie wywołane jajeczkowanie i twinning umożliwiają zwiększenie produkcji wołowiny przy obniżeniu kosztów, gdyż koszty jednego wycielenia stanowią ponad 50% całkowitych kosztów jej produkcji [26]. Wysoka plenność owiec jest cechą pożądaną w intensywnych systemach produkcji, a zwiększanie plenności maciorek na drodze selekcji genetycznej jest skutecznym sposobem na poprawienie rentowności produkcji jagnięciny [21]. Zwiększenie liczby płodów w macicy bez zmiany jej pojemności powoduje jednak niewydolność łożyska i niską masę ciała urodzonych jagniąt [20]. Dążenie do zwiększenia produkcji może przyczynić się do niewydolności macicy spowodowanej fizjologiczną niedojrzałością zwierząt gospodarskich. Samice są często używane do rozrodu zanim osiągną masę ciała dojrzałego somatycznie osobnika. Powszechnie praktykowane jest kojarzenie jarek z trykami, kiedy są one na etapie 2/3 dojrzałości, w celu uzyskania pierwszego wykotu w wieku 12-13 miesięcy [9]. Jałówki i loszki zachodzą w pierwszą ciążę przy 70-80% dojrzałości. Masa urodzeniowa potomstwa niedojrzałych pierwiastek (jagnięta, cielęta, prosięta, źrebięta) jest o 10-15% mniejsza w porównaniu do potomstwa urodzonego przez samice dojrzałe [7, 45, 58]. Matka i płód rosnąc konkurują o składniki odżywcze w czasie ciąży [46, 61].

Naturalna niewydolność macicy. Samoistne zjawisko IUGR pojawia się często u matek z ciążami wielopłodowymi [60]. Łączna masa łożyska zwiększa się, natomiast masa łożyska na jeden płód jest zmniejszona, w wyniku czego dochodzi do jego względnej niewydolności [46]. Masa urodzeniowa jagnięcia z trojaczków i z ciąży bliźniaczej stanowi 62% i 78% masy jagnięcia z ciąży pojedynczej [22], przy czym bliźnięta stanowią od 38% do 52% wszystkich ciąż u owiec [50]. Nawet u maciorek dobrze odżywionych ciąża wielopłodowa spowalnia wzrost płodu, zmniejsza masę mięśni szkieletowych i ilość włókien mięśniowych u noworodków [24]. Podobne efekty zaobserwowano u potomstwa jałówek i krów [26] oraz klaczy [47]. Do naturalnego występowania IUGR najczęściej dochodzi u świń. Po 35. dniu ciąży pojemność macicy staje się czynnikiem ograniczającym wzrost płodów, nawet przy ich równomiernym rozmieszczeniu [3, 35]. Wzrost zróżnicowania płodów zależnie od położenia w rogu macicy (skrajne lub środkowe) jest widoczny w późnej fazie ciąży, gdy liczba płodów przekracza 5 na róg [41]. Czasami masa noworodków stanowi połowę lub jedną trzecią masy ciała największego prosięcia z miotu [56].

Niedożywienie a IUGR

Można wyróżnić niedożywienie ze względu na warunki produkcyjne i niedożywienie związane z pojawieniem się fizjologicznych anomalii u matek.